

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 56-018914

(43)Date of publication of application : 23.02.1981

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

(21)Application number : 54-093636

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 25.07.1979

(72)Inventor : TAKI KAZUO
TAKAHIRA HIDEO

(54) UBIDECARENONE COMPOSITION HAVING GOOD ABSORBABILITY

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition, effective for improving the coronary function, and comprising ubidecarenone and a higher fatty acid or its monoglyceride or a mixture thereof as constituents.

CONSTITUTION: A ubidecarenone composition, having good absorbability, and comprising (A) 1pt. ubidecarenone and (B) 0.2pt. or more a higher fatty acid, e.g. oleic, linoleic or linolenic acid, its glyceride or a mixture thereof in the form of a powder, a granule with a binder, a compressed tablet or a capsule enclosing the powder or granule.

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—18914

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/00

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和56年(1981)2月23日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 吸収良好なユビデカレノン組成物

⑯ 発明者 高比良英雄

坂戸市伊豆の山町10—14—407

⑰ 特 願 昭54—93636

⑰ 出 願 人 エーザイ株式会社

⑱ 出 願 昭54(1979)7月25日

東京都文京区小石川4丁目6番
10号

⑲ 発 明 者 滝和夫

狛江市岩戸北3—13—2

明 細 書

1. 発明の名称

吸収良好なユビデカレノン組成物

2. 特許請求の範囲

ユビデカレノンと高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物とを組成成分とするユビデカレノン組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は吸収良好なユビデカレノン組成物に関する。従来より、ユビデカレノンの吸収については、脂溶性ビタミンと同様に主としてリンパ管から吸収されるものであることが知られている。しかしながら、ユビデカレノンの吸収量はごく僅かであり、ラットを用いての吸収実験によればゴマ油あるいは胆汁酸塩に溶解して投与した場合に48時間における吸収率は1.0%であり、またHCO—60によって溶解して投与した場合でも吸収率は1.5

%である(Chem. Pharm. Bull (20) 2585 (1972))。

他方、従来より、脂溶性医薬品の製剤についての工夫は、もっぱら投与時における溶解もしくは乳化・分散を目的として設計されたものが多く、例えば、ゴマ油、落花生油、オリーブ油等の植物油に溶解する方法もしくはアラビアゴム、加水分解ゼラチン(BYCO-E)等の天然高分子あるいはヒドロキシプロピルセルロースなどの合成高分子によって乳化・分散する方法が採用されており、脂溶性医薬品の一般市販品においても、そのまま混合もしくは吸着させたものが主流であり、そのほかに溶解型、乳化型、分散型のものが工夫されている。従って、ユビデカレノンの製剤化に当たっても、前記の混合型、溶解型、乳化型、分散型の製剤を適用することは当業者が容易に実施するところである。

しかしながら、ユビデカレノンの吸収困難性は、従来から行なわれているとき溶解型、乳化型もしくは分散型の製剤を工夫することによっても根本的に改善されることはない。本発明者も本発明

の対照実験例の中においてこの事実を確認している。

また、ユビデカレノンのごとき脂溶性医薬品のリンパ管からの吸収を積極的に促進せしめる手段として、脂溶性医薬品をミセル化する方法が近年著しく研究されるようになり、ポリソルベート80、HCO-60、胆汁酸塩などの親水性界面活性物質によるミセル化処理並びに吸収実験が報告されている。しかしながら、前記のラットを用いた吸収実験の例に見ると、胆汁酸塩を用いても、ゴマ油に溶解した場合に比較して吸収率は変わらず、またHCO-60を用いた場合は、吸収率はある程度は改善されるものの、未だ不十分である。

なお、これらの親水性界面活性剤について、胆汁酸塩は胃粘膜を障害することが知られており、また非イオン界面活性剤も消化管粘膜を障害する恐れがある。

かかる事情にかんがみ、本発明者は、ユビデカレノンの吸収を増大せしめるためのユビデカレノン組成物について種々検討した。その結果、ユビ

-3-

いし18の飽和又は不飽和の脂肪酸であり、特に著しい効果を示すものはオレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの不飽和脂肪酸である。なお本発明に係る高級脂肪酸に代えてその高級脂肪酸の金属塩を使用してもよい。この場合は、その高級脂肪酸の金属塩が消化管内において加水分解を受け高級脂肪酸となるので、事実上、高級脂肪酸を組成成分とした場合と同等の結果となる。

高級脂肪酸のモノグリセライドは従来から食品加工における親油性非イオン界面活性剤として使用されて来たものである。前述のごとくユビデカレノンの吸収を改善するために親水性の界面活性剤を使用してミセル化することは従来技術として知られていたものであるが、逆に親油性の非イオン界面活性剤である高級脂肪酸モノグリセライド単独によってユビデカレノンのリンパ管吸収を増大する技術は従来全く知られていなかった。

本発明で使用される高級脂肪酸モノグリセライドにおける高級脂肪酸は炭素数12ないし18の飽和又は不飽和の脂肪酸であり、特に著しい効果

特開昭56-18914(2)

デカレノンを経高級脂肪酸もしくはそのモノグリセライドと共に投与した場合に、著しく吸収が良好になることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、ユビデカレノンの吸収促進のために従来技術から推考されるものは、ミセル化を利用して胆汁酸塩、HCO-60等の親水性界面活性物質を組成成分とする程度のことであるが、本発明は、むしろ逆に疎水性の高級脂肪酸あるいは親油性の高級脂肪酸モノグリセライドを組成成分とすることを特徴としており、その吸収における効果は、従来技術の効果をはるかに越えるものである。

本発明の構成はユビデカレノンと高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物とからなる組成物であるところ、この構成は新規であり、従来技術から容易に推考できないものである。

ユビデカレノン、別名コエンザイム Q₁₀ は、冠機能の改善に有効な医薬品であり、臨床上也く利用されている。

本発明で使用される高級脂肪酸は炭素数12な

-4-

を示すものは、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの不飽和脂肪酸である。

高級脂肪酸および高級脂肪酸モノグリセライドは相互に代替が可能である。従って高級脂肪酸と高級脂肪酸モノグリセライドの混合物を本発明の組成成分とするときは、その混合比は任意であり、制限はない。

ユビデカレノン1部に対する高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物の混合比率は、0.2部以上が必要である。吸収実験によれば、混合比率と共に吸収も大きくなるが、1.0部以上では吸収率に差は生じない。

組成物を構成せしめるための混合の方法は、各成分原料を固体のまま単に混合してもよく、また練合してもよい。また熔融してから練合してもよい。スプレードライイング法によって組成物をなすこともできる。ユビデカレノンを経結晶セルロース、アエロジル等の賦形剤にいったん吸着させてから、高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はその混合物と一体にすることもできる。

-6-

必要に応じて加える添加剤には、結晶セルローズ、アエロジール、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルセルローズ、乳糖、アラビアゴム、加水分解ゼラチン等を使用することができる。

本発明の組成物は、粉末剤であることはもちろん、さらに結合剤を加えて顆粒剤とすること、さらに圧縮して錠剤とすること、あるいは、粉末剤もしくは顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることは自由である。

また、油状の高級脂肪酸もしくは高級脂肪酸モノグリセリド又はその混合物を組成成分とし、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることも自由である。

次に本発明の組成物がユビキノンのリンパ管吸収を増大する効果のあることを以下の効果例により明らかにする。

1. 試料の調整

対照試料1

ユビデカレノン1部を60℃の水浴上で加熱した乳糖にとり、熔融し、アビスル44部を少しづつ

つ加えながら均一に混合して試料とした。

対照試料2

ヒドロキシプロピルセルローズ1部を少量の水に溶解し、60℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、均等に分散する。この分散液に乳糖44部を少しづつ加えて均質とし乾燥後解砕して試料とした。

対照試料3

ゴマ油30部を60℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、溶解する。これにアビスル44部を少しづつ加えて均質とし、試料とした。

以上の試料は本発明の効果と比較するために調製された対照試料であり、ユビデカレノンをそのまゝ(対照試料1の場合)、もしくは分散(対照試料2の場合)、もしくは溶解(対照試料3の場合)して、賦形剤に吸着せしめたものである。これに対し、以下の検体試料は、本発明の構成に係るものである。

-7-

検体試料1

オレイン酸モノグリセリド30部を60℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、混合する。これにアビスル44部を少しづつ加えて均質とし、試料とした。

検体試料2

リノレン酸モノグリセリド30部を60℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、混合する。これにアビスル44部を少しづつ加えて均質とし、試料とした。

検体試料3

パルミチン酸モノグリセリド30部を80℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、混合する。これにアビスル44部を少しづつ加えて均質とし、試料とした。

検体試料4

オレイン酸30部を60℃に加熱し、60℃で熔融したユビデカレノン1部を加え、混合する。これにアビスル44部を少しづつ加えて均質とし、試料とした。

-9-

-8-

また以下の検体試料は検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドの含有量を変えて調製した試料であり、検体試料1と同様の方法により調製したものである。

検体試料1-A

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを0.2部にして調製した試料。

検体試料1-B

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを0.5部にして調製した試料。

検体試料1-C

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを1部にして調製した試料。

検体試料1-D

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを5部にして調製した試料。

検体試料1-E

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを10部にして調製した試料。

-10-

検体試料1-F

検体試料1においてオレイン酸モノグリセリドを50部にして調製した試料。

II. 吸収実験の方法

1. 使用動物

ウィスター系雄性ラット(体重250~300g)に胸管リンパ管カニュレーションを施し、ボールコンケージに入れて一夜放置後におけるリンパ流出量を測定し、その流出量が約1ml/時間以上あるラットを実験に使用した。

2. 吸収実験

- ① ラットを15時間絶食(ただし、生理食塩水は自由に与えた)させた後、前記の各試料75mg(ユビデカレノンとして1mg)をスピッツロールに秤取し、0.5mlの水を加え、分散させたものをカテーテルで経口投与した。
- ② また投与はクロスオーバー法に準じて行った。すなわち、3匹のラットにそれぞれ3種の試料を別々に投与し、一日毎に投与試料を順次組み替え、最後にもう一度、最初に投与した試料と

同種の試料を投与して吸収率に日間変動がないことを確認した。なお、1つの試料については5回の吸収実験を行い、その平均値を求めた。

3. 定 量

採集したリンパ液からユビデカレノンを抽出し、高速液体クロマトグラフィー(充填剤ヌレオジルC-18、展開溶媒100%-エチルアルコール、カラム25cm×0.46cmφ、流速1.5ml/min)にかけ、275mのUV吸収を測定する。

なお、リンパ液中にはもともと生体中に存在するエンドジェナスなユビデカレノンが含まれているので、経口投与前にあらかじめその値を測定しておき、経口投与後の測定値から補正した。

III. 結 果

1. 対照試料1ないし3及び検体試料1ないし5について、経口投与後24時間のリンパ管吸収率は次の表1のごとくであった。

-11-

-12-

表 1

試 料	組 成 及 び 組 成 比	リンパ管吸収率(a)
対 照 1	ユビデカレノン 1 結晶セルロース 44	2.28 (1.89-2.66) %
対 照 2	ユビデカレノン 1 H P C-L(a) 1 結晶セルロース 44	2.96 (1.95-4.26) %
対 照 3	ユビデカレノン 1 ゴ マ 油 30 結晶セルロース 44	2.71 (1.99-3.17) %
検 体 1	ユビデカレノン 1 モノオレイン(b) 30 結晶セルロース 44	7.56 (4.95-9.15) %
検 体 2	ユビデカレノン 1 モノリノレイン(c) 30 結晶セルロース 44	6.71 (6.28-7.59) %
検 体 3	ユビデカレノン 1 モノパルミチン(d) 30 結晶セルロース 44	5.53 (4.53-6.97) %
検 体 4	ユビデカレノン 1 オレイン酸 30 結晶セルロース 44	8.17 (6.63-9.41) %

-13-

註(a) HPC-L:ヒドロキシプロピルセルロース-L

(b) モノオレイン:オレイン酸モノグリセライド

(c) モノリノレイン:リノレン酸モノグリセライド

(d) モノパルミチン:パルミチン酸モノグリセライド

(e) リンパ管収収率を四匹又は五匹における測定値の平均値で示した。カッコ内は測定値の下限値および上限値を示す。

2. 検体試料1-Aないし1-Fおよび検体試料1について、経口投与後24時間のリンパ管収収率は、次の表2のごとくであった。

表2

試料	組成及び組成比	リンパ管収収率(a)
検体1-A	ユビデカレノン 1 モノオレイン 0.2 結晶セルロース 4.4	3.74
検体1-B	ユビデカレノン 1 モノオレイン 0.5 結晶セルロース 4.4	4.89
検体1-C	ユビデカレノン 1 モノオレイン 1 結晶セルロース 4.4	5.50
検体1-D	ユビデカレノン 1 モノオレイン 5 結晶セルロース 4.4	6.10
検体1-E	ユビデカレノン 1 モノオレイン 10 結晶セルロース 4.4	5.58
検体1	ユビデカレノン 1 モノオレイン 30 結晶セルロース 4.4	6.80
検体1-F	ユビデカレノン 1 モノオレイン 50 結晶セルロース 4.4	6.08

註(a) リンパ管収収率を二匹の平均値で示した。

-14-

次に本発明を、以下の実施例をもって、さらに詳細に説明する。

実施例1

ユビデカレノン4gおよびモノオレイン28gを乳鉢に入れ、約60℃の水浴上で熔融して混合する。これに結晶セルロース68gを加え、研和してユビデカレノンの散末とする。

実施例2

ユビデカレノン1gを約60℃の水浴上で熔融させ、オレイン酸49gを加えて混合し、ユビデカレノンのオレイン酸溶液とする。

実施例3

アラビアゴム150gを蒸留水1ℓに溶解し、この中に乳糖290gを加え、液温を60℃にする。別にユビデカレノン10gをリノール酸50g中に加え、約60℃の水浴上で加熱溶解する。アラビアゴムの溶液をポリトロンにかけて攪拌を始め、この中へユビデカレノンのリノール酸溶液を徐々に加え、乳化を行なう。この乳化液を回転円盤式の噴霧乾燥機で噴霧乾燥して乳化型ユビデ

カレノン末とする。

実施例4

実施例1によって製したユビデカレノン散末125gにコーンスターチ54gおよびカルシウムステアレート1gを加えて、均等に混合し、3号の硬カプセルに180mgづつ充填する。

実施例5

実施例2によって製したユビデカレノンのオレイン酸溶液を充填して軟カプセル剤とする。

実施例6

ユビデカレノン5gおよびエマルジール[®]MO(モノオレイン)25gを約60℃の水浴上で熔融して混合した後、結晶セルロース60gに均等に散末させる。これに乳糖57gおよびコーンスターチ20gを加えて混合する。次に、HPC-L10gをエタノールに溶かした溶液でこの混末を練合し、練合物を直径0.7mmのスクリーンをつけたエックベレッターで造粒する。40℃で乾燥した後、顆粒を20メッシュのふるいで整粒する。この顆粒にCMC10gを加えた後、カルシウム

-16-

-17-

昭和55年6月27日

ステアレート0.5gおよびタルク2.5gを80メッシュのふるいを通じてふりかけて均等に混合後、直径8mm、重量190mgに打錠する。

実施例7

ユビデカレノン10gおよびアトモス®300(モノオレイン)20gを約60℃の水浴上で加温溶解した後、結晶セルロース100gに均等に吸着させる。これに乳糖730gおよびコーンスターチ100gを加えて混合後、HPC-L40gを溶かしたエタノール溶液で練合する。練合物は直径0.5mmのスクリーンの円筒顆粒機で造粒する。40℃で乾燥後、整粒して顆粒剤とする。

特許庁長官 川原能雄 殿

1. 事件の表示

昭和54年特願昭第93636号

2. 発明の名称

吸収良好なユビデカレノン組成物

3. 補正する者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 112

住 所 東京都文京区小岩四丁目6番10号

名 称 (021) エーザイ株式会社

代表者 内 藤 祐 次

4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



-18-

5. 補正の内容

明細書の発明の詳細な説明を以下(1)~(4)のごとく補正する。

(1) 明細書第11頁第7行目乃至第10行目において「ボールコンケージに入れて一夜放置後におけるリンパ流出量を測定し、その流出量が約1ml/時間以上あるラットを実験に使用した。」とあるのを

「ボールマンケージに入れて20時間放置し、その間におけるリンパ流出量が20ml以上あるラットを実験に使用した。」

に訂正する。

(2) 明細書第12頁第3行目において

「5回の吸収実験を行い、その平均値を求めた。」とあるのを

「六匹の吸収実験における平均値を求めた。」

に訂正する。

(3) 明細書第14頁第9行目において

「四匹又は五匹」とあるのを

「六匹」に訂正する。

(4) 明細書第16頁第5行目、第9行目、

第16行目および明細書第17頁第12行目にお

いて、それぞれ「水浴上」とあるのを

「水浴上」に訂正する。

以 上